

ORIGINAL

Utilidad de 2 modelos bioquímicos predictivos del grado de fibrosis hepática en la población penitenciaria con hepatitis C

Joaquín Portilla^{a,*}, Antonio López-Burgos^b, Pablo Saiz-De-La-Hoya-Zamácola^c, José Sánchez-Payá^d, Miguel Bedía-Collantes M^c, Inmaculada Faraco-Atienzar^b y Eduardo Lissen^e

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^bServicios Médicos, Centro Penitenciario de Sevilla, Sevilla, España

^cServicios Médicos, Centro Penitenciario de Fontcalent, Alicante, España

^dUnidad de Epidemiología, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^eGrupo de Estudio de Hepatitis Víricas y SIDA, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Sevilla, España

Recibido el 29 de abril de 2008; aceptado el 28 de enero de 2009

Disponible en Internet el 27 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C;
Índices bioquímicos;
Fibrosis hepática;
Prisiones

Resumen

Objetivo: Evaluar la utilidad de 2 modelos bioquímicos (APRI y FIB-4) para la predicción del grado de fibrosis hepática (FH) en la población penitenciaria con hepatitis C crónica (HCC).

Método: Estudio observacional para evaluación de pruebas diagnósticas. Se incluyeron 165 internos de 2 centros penitenciarios españoles con HCC y biopsia hepática. Los grados de FH se definieron según el Índice Metavir y posteriormente clasificados como FH ausente o leve ($FH \leq 1$), fibrosis significativa ($FH \geq 2$) y fibrosis grave ($FH \geq 3$). Se calculó el índice APRI y FIB-4 en todos los casos. La capacidad predictiva de FH se calculó mediante el área bajo la curva y se obtuvo el punto de corte óptimo en base al mejor valor de la especificidad para el diagnóstico del grado de FH. Posteriormente se calculó la sensibilidad (S), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

Resultados: Ciento dieciséis pacientes (80,3%) presentaban una FH inferior o igual a 1, 49 pacientes (29,3%) presentaban FH significativa y 24 pacientes (14,5%) presentaban FH grave. Un valor de APRI superior o igual a 0,55 o de FIB-4 superior o igual a 1,0 mostraba un VPP del 91% y del 92% para diagnosticar la presencia de FH (≥ 1), aunque con una S diagnóstica baja (el 61,8 y el 61,1%, respectivamente). Un valor de APRI superior o igual a 0,86 o de FIB-4 superior o igual a 1,3 presentaba un VPN para el diagnóstico de FH avanzada del 92,5 y del 88,4%, respectivamente.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: portilla_joa@gva.es (J. Portilla).

KEYWORDS

Hepatitis C;
Biochemical tests;
Liver fibrosis;
Prisons

Conclusiones: Ambos índices muestran una elevada capacidad predictiva para detectar la presencia de FH en reclusos con HCC, aunque su validez para identificar los grados intermedios de FH es baja. Además, un número importante de reclusos con FH no se identificaron.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Utility of biochemical models predictive of liver fibrosis grade in inmates with hepatitis C

Abstract

Objective: To evaluate the utility of two biochemical tests (APRI and FIB-4) to predict liver fibrosis (LF) in prison inmates with chronic hepatitis C.

Method: We performed a cross-sectional study in 165 inmates with chronic hepatitis C and liver biopsy from two Spanish prisons. LF was staged according to the Metavir Index and was subsequently reclassified as mild or absent ($LF \leq 1$), significant ($LF \geq 2$) or serious ($LF \geq 3$). APRI and FIB-4 were calculated in all patients. The predictive value was calculated by the area under the curve and the optimal cut-off was obtained based on the best specificity value for each LF stage. Then, we analyzed the sensitivity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for each cut-off point.

Results: $LF \leq 1$ was found in 116 inmates (80.3%), significant LF in 49 (29.3%) and serious LF in 24 (14.5%). An APRI value ≥ 0.55 or FIB-4 ≥ 1.0 showed a PPV of 91% and 92%, respectively, for the presence of any grade of LF (≥ 1), but both tests had low diagnostic sensitivity: 61.8% and 61.1%, respectively. An APRI value ≥ 0.86 or FIB-4 ≥ 1.3 showed a high NPV for serious LF (92.5% and 88.4% respectively).

Conclusions: Both tests have a high predictive capacity to detect the presence of LF in inmates with chronic hepatitis C, but their predictive value in detecting intermediate stages of LF is low. Moreover, a significant number of inmates with LF are not identified.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El grado de fibrosis y de inflamación del tejido hepático marcan el pronóstico y la necesidad de iniciar un tratamiento en los pacientes con hepatitis C crónica (HCC). La biopsia hepática (BH) es la técnica de referencia para el diagnóstico de fibrosis hepática (FH)¹⁻⁵, pero se trata de una prueba invasiva no exenta de riesgos⁶. La BH presenta además otros inconvenientes, como el rechazo de algunos pacientes, su elevado coste económico, la disponibilidad limitada en algunos centros hospitalarios y su variabilidad diagnóstica (que depende de la zona donde se realiza la biopsia o la interpretación por parte del patólogo⁷). Con frecuencia, la realización de la BH depende de la facilidad de realizarla y del consentimiento del paciente. Hay colectivos con una elevada prevalencia de HCC, como por ejemplo los reclusos de los centros penitenciarios (CP) españoles, que están excluidos de una atención sanitaria normalizada y presentan serias dificultades para acceder a la realización de una BH⁸. Recientemente se ha publicado un documento español de recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la HCC en el medio penitenciario⁹. Este documento señala la dificultad que entraña la realización de BH en los CP, así como la necesidad de validar métodos no invasivos y predictores de FH en la población penitenciaria.

Hasta el momento se han desarrollado varios modelos bioquímicos predictivos de FH con diferentes grados de sensibilidad (S) y especificidad (E) para el diagnóstico de

FH¹⁰⁻¹⁷. Según algunos autores, la utilización de estos modelos podría evitar hasta un tercio de las BH que se realizan en la actualidad. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de 2 modelos bioquímicos (APRI¹³ y FIB-4^{14,15}), sencillos y fácilmente aplicables en prisiones, para la predicción del grado de FH en la población penitenciaria con HCC.

Pacientes y métodos**Diseño**

Estudio observacional para evaluación de pruebas diagnósticas.

Pacientes

En el estudio se incluyeron pacientes con HCC internos en los CP de Alicante I y Sevilla I a los que de forma consecutiva se les realizó una BH entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de noviembre de 2005, con el objetivo de conocer el grado de FH y plantear el tratamiento de la hepatitis C. Los criterios utilizados para la realización de la BH fueron: edad (superior o igual a 18 años), serología de VHC positiva realizada por enzoinmunoanálisis (EIA) de tercera generación y viremia de VHC detectada mediante PCR (Reacción en cadena de la

polimerasa) cualitativa (Sistema Roche Amplicor®), candidatos a tratamiento frente a hepatitis C y firma del consentimiento informado para la realización de la BH. Se excluyeron las mujeres embarazadas o en período de lactancia, los internos con trastornos de la coagulación, con enfermedad psiquiátrica o neurológica grave, con alteraciones anatómicas o con lesiones focales hepáticas.

Las muestras de tejido hepático para poder evaluarse debían medir al menos 10 mm de longitud e identificarse al menos 6 espacios porta en la muestra obtenida. Finalmente, se incluyeron 165 internos con HCC a los que se les realizó una BH que cumplía los criterios de calidad exigidos.

Variables de estudio

Las BH se realizaron bajo control ecográfico y las muestras de tejido hepático se fijaron en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. La variable de resultado fue el grado de fibrosis histológica observado en la BH según el índice Metavir, FH 0 (ausencia de fibrosis), FH 1 (fibrosis portal con septos), FH 2 (aumento de tractos portales con rara formación de septos), FH 3 (septos numerosos sin fibrosis) y FH 4 (cirrosis histológica). Los pacientes se clasificaron en fibrosis ausente o leve ($F \leq 1$), fibrosis significativa ($F \geq 2$) y fibrosis grave ($F \geq 3$).

Las variables explicativas fueron el índice APRI, donde la aspartato-transaminasa (AST) y el límite superior de la normalidad (LSN) del valor de AST están en unidades internacionales (U): $AST/LSN \times 100/\text{plaquetas}$ (10^9), y el índice FIB-4 (edad [años] \times $AST/[\text{plaquetas} \times \sqrt{ALT}]$).

Otras variables analizadas fueron la edad, el sexo, los antecedentes de uso de drogas por vía parenteral, las determinaciones basales de plaquetas/ml, de AST (U) y ALT (U) en el momento de realización de la BH, el genotipo del VHC mediante hibridación con sondas específicas tras PCR de VHC positiva y serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) determinada en 2 muestras de sangre mediante 2 pruebas: EIA y Western blott.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de los pacientes incluidos en el estudio. Para las variables cualitativas se utilizó la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa en porcentajes para cada uno de los valores de las variables. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar o la mediana y los percentiles 25 y 75, según presentaran una distribución paramétrica o no

Tabla 1 Características de los pacientes incluidos en el estudio y grado de fibrosis hepática

Variables de estudio	n (%)	Media \pm DE
Edad años (n = 165)		36,3 \pm 6,6
Sexo (n = 165)		
Varones	162 (98,2)	
Mujeres	3 (1,8)	
Práctica de riesgo (n = 163)		
UDI	151 (92,6)	
Infección por VIH (n = 164)		
Sí	41 (25)	
No	123 (75)	
Genotipo de VHC (n = 164)		
Genotipo 1	93 (56,7)	
Genotipo 2	2 (1,2)	
Genotipo 3	42 (25,6)	
Genotipo 4	26 (15,9)	
Genotipo 1a/1b	1 (0,6)	
Grado de fibrosis (n = 165)		
Grado 0	34 (20,6)	
Grado 1	82 (49,7)	
Grado 2	25 (15,2)	
Grado 3	20 (12,1)	
Grado 4	4 (2,4)	
Plaquetas (n = 165)		204.440 \pm 49.446 mediana (P 25–P 75)
AST (n = 165)		53 (36,5–79)
ALT (n = 165)		76 (58–124)

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-transaminasa; UDI: usuario de drogas intravenosas; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2 Análisis comparativo del grado de fibrosis hepática según las variables estudiadas

Grado de fibrosis	≥ 1	≥ 2	p
	Ausente o leve	Significativa	
Edad (años) Media \pm DE	35,9 \pm 6,1	37,3 \pm 7,6	<0,01
	n (%)	n (%)	
Varones	113 (69,8)	49 (32,2)	0,2
Mujeres	3 (100)	–	
UDI	107 (70,9)	44 (29,1)	0,7
No UDI	8 (66,7)	4 (33,3)	
VIH (+)	25 (61)	16 (39)	0,1
VIH (–)	91 (74)	32 (26)	
Genotipo 1/4	92 (76,5)	28 (23,5)	<0,01
Genotipo 2/3	23 (52,3)	21 (47,7)	

DE: desviación estándar; UDI: usuario de drogas intravenosas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

paramétrica. La verificación del tipo de distribución de las variables se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre 2 grupos de las variables cuantitativas se realizó mediante el test de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney según el tipo de distribución de las variables paramétricas o no paramétricas. La asociación entre el grado de FH y los modelos bioquímicos (APRI y FIB-4) se analizó mediante la prueba de ANOVA y la prueba de Kruskal-Wallis (para comparar 3 o más grupos). Para cuantificar el grado de concordancia entre ambos modelos bioquímicos se utilizó el coeficiente de correlación intraclase. El análisis de la capacidad predictiva de FH de ambos índices bioquímicos se calculó mediante el área bajo la curva (ABC), por lo que el grado de FH obtenido en la BH fue la prueba de referencia. El punto de corte óptimo para cada modelo se calculó en base al mejor valor de la E para el diagnóstico del grado de FH según lo observado en la BH como técnica diagnóstica de referencia. Posteriormente se calculó la S, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y la razón de verosimilitud positiva. En el contraste de hipótesis se utilizó el grado de significación estadística $p < 0,05$. La recogida de datos y el tratamiento estadístico se realizó mediante SPSS 11.0.

Aspectos éticos

Se informó verbalmente a los pacientes previamente a las extracciones de sangre y a los sujetos que accedieron a la realización de la BH se les solicitó consentimiento informado por escrito.

Resultados

Durante el período de estudio se realizó un total de 165 BH en 86 internos del CP Alicante I y en 79 internos del CP de Sevilla I, todos ellos con HCC. En la [tabla 1](#) se describen las características de los internos a los que se les realizó BH, los datos analíticos y los resultados del grado de FH observados en la BH. Los internos con HCC incluidos en el estudio se caracterizaron por ser jóvenes, mayoritariamente varones y con antecedentes de consumo de drogas intravenosas. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio tenía antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y no consumían alcohol durante su estancia en prisión. Se observó ausencia de FH o fibrosis leve (≤ 1) en un 70,3% de las BH realizadas y un 29,7% de los pacientes tenía un grado de fibrosis significativo (≥ 2).

En la [tabla 2](#) se muestra un análisis comparativo de las características de los pacientes según presentaran un grado de FH significativa o bien FH mínima o ausente. Los internos de mayor edad o infectados por genotipo 2 o 3 presentaban de forma significativa grados más avanzados de FH ([tabla 2](#)). El grado de FH en los pacientes infectados por genotipos 2 o 3 del VHC se distribuyó de la siguiente manera: F0 en 8 (18,2%) pacientes; F1 en 15 (34%) pacientes; F2 en 8 (18,2%) pacientes; F3 en 11 (25%) pacientes, y F4 en 2 (4,5%) pacientes. Respecto a los pacientes infectados por genotipos 1 o 4, la distribución fue la siguiente: F0 en 26 (21,6%) pacientes; F1 en 66 (55%) pacientes; F2 en 17 (14,1%)

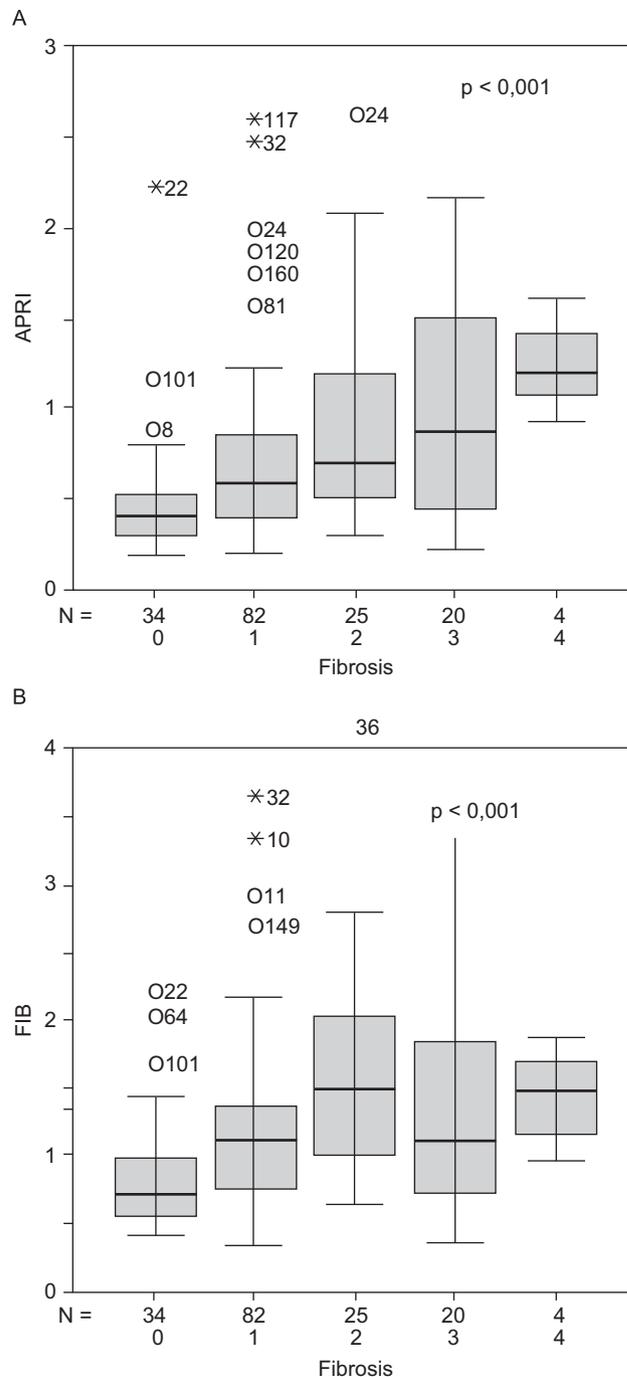


Figura 1 Representación de los valores de las medianas y sus intervalos de confianza del índice APRI (1A) y del índice FIB-4 (1B) según el grado de fibrosis hepática.

pacientes; F3 en 9 (7,5%) pacientes, y F4 en 2 (1,6%) pacientes. La coinfección por VIH no se asoció a un mayor grado de FH.

Los valores de los índices APRI y FIB-4 aumentaron según el grado de FH y mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grados de fibrosis y en ambos modelos bioquímicos ([fig. 1A](#) y [1B](#)). El coeficiente de correlación intraclase de ambos índices bioquímicos fue de 0,8.

Tabla 3 Capacidad predictora del índice APRI del grado de fibrosis hepática

	F \geq 1	F \geq 2	F \geq 3
ABC (IC del 95%)	0,722 (0,630–0,813)	0,699 (0,612–0,786)	0,703 (0,582–0,825)
Punto de corte óptimo	\geq 0,55	\geq 0,83	\geq 0,86
S (%)	61,8	51,0	62,5
E (%)	76,5	78,4	78,7
VPP (%)	91,0	50,0	33,3
VPN (%)	34,2	79,1	92,5
RV (+)	2,62	2,36	2,93

ABC: área bajo la curva; E: especificidad; F: fibrosis; IC: intervalo de confianza; RV (+): razón de verosimilitud positivo; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 4 Capacidad predictora del índice FIB-4 del grado de fibrosis hepática

	F \geq 1	F \geq 2	F \geq 3
ABC (IC del 95%)	0,755 (0,660–0,849)	0,660 (0,568–0,752)	0,572 (0,442–0,703)
Punto de corte óptimo	\geq 1,0	\geq 1,27	\geq 1,3
S (%)	61,1	53,1	45,8
E (%)	79,4	74,1	70,2
VPP (%)	92,0	46,4	20,8
VPN (%)	34,6	78,9	88,4
RV (+)	2,96	2,05	1,53

ABC: área bajo la curva; E: especificidad; F: fibrosis; IC: intervalo de confianza; RV (+): razón de verosimilitud positivo; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

La capacidad predictora de FH de ambos modelos bioquímicos, calculada mediante el área bajo la curva (ABC), se muestra en las tablas 3 (APRI) y 4 (FIB-4) y en las figuras 2A (FH \geq 1), 2B (FH \geq 2) y 2C (FH \geq 3). Un valor superior o igual a 0,55 en el APRI presenta un VPP del 91% para la presencia de cualquier grado de FH y un valor superior o igual a 1 en el FIB-4 tiene un VPP para la presencia de FH del 92%. Por otra parte, cuando los resultados de los valores eran superiores o iguales a 0,86 para el APRI y superiores o iguales a 1,3 para el FIB-4, el VPN en ambos modelos para predecir FH avanzada era elevado (el 92,5 y el 88,4%, respectivamente). Se analizó de forma separada la capacidad predictiva de ambos modelos en los pacientes infectados por VHC genotipos 1 o 4 (n = 119), los que mostraron resultados similares. Al utilizar los mismos puntos de corte, 50 internos tenían un APRI superior o igual a 0,55 y 62 internos tenían un índice FIB-4 superior o igual a 1,00. En estos pacientes la capacidad predictiva de la presencia de cualquier grado de FH (\geq 1) fue la siguiente: S en el 58,1 y el 61,35% para el APRI y el FIB-4, respectivamente; E en el 76,9 y el 80,8%, respectivamente; VPP en el 90 y el 91,9%, respectivamente, y VPN en el 33,9 y el 36,8%, respectivamente.

Discusión

En este estudio destaca que un porcentaje importante del total de reclusos estudiados (70,3%) presentaban un grado

de FH ausente o mínimo. La muestra de pacientes estudiada puede ser representativa de la población penitenciaria española con HCC. Ésta se caracteriza por estar constituida mayoritariamente por adultos jóvenes, con antecedentes de consumo de drogas intravenosas, que adquirieron la infección del VHC con edades inferiores a los 21 años, sin consumo de alcohol durante su estancia en la prisión y con un buen control de la infección por VIH mediante tratamiento antirretrovírico en la mayoría de los pacientes coinfectados por VIH¹⁸. Todo esto podría explicar la baja prevalencia de fibrosis significativa o grave en la población estudiada.

Los índices bioquímicos analizados mostraron una elevada capacidad predictiva para detectar la presencia de cualquier grado de FH (\geq 1) en los internos con HCC. Aquellos con un valor superior o igual a 0,55 en el índice APRI o superior o igual a 1,0 en el índice FIB-4 presentaban una elevada posibilidad de tener FH (VPP > 90%), pero con una S diagnóstica baja (el 62 y el 61%, respectivamente), es decir, entre un 38 y un 39% de los pacientes con algún grado de FH no tuvieron diagnóstico. Ambos modelos se comportaron con escaso valor predictivo para identificar a los pacientes con fibrosis significativa (\geq 2) que serían los mejores candidatos al tratamiento de la hepatitis C. Por otra parte, tanto el índice APRI como el índice FIB-4 resultan útiles para identificar a los pacientes que probablemente no presentan FH avanzada (VPN del 93 y del 88%, respectivamente).

Diferentes estudios han evaluado la capacidad de los distintos modelos bioquímicos para predecir el grado de FH

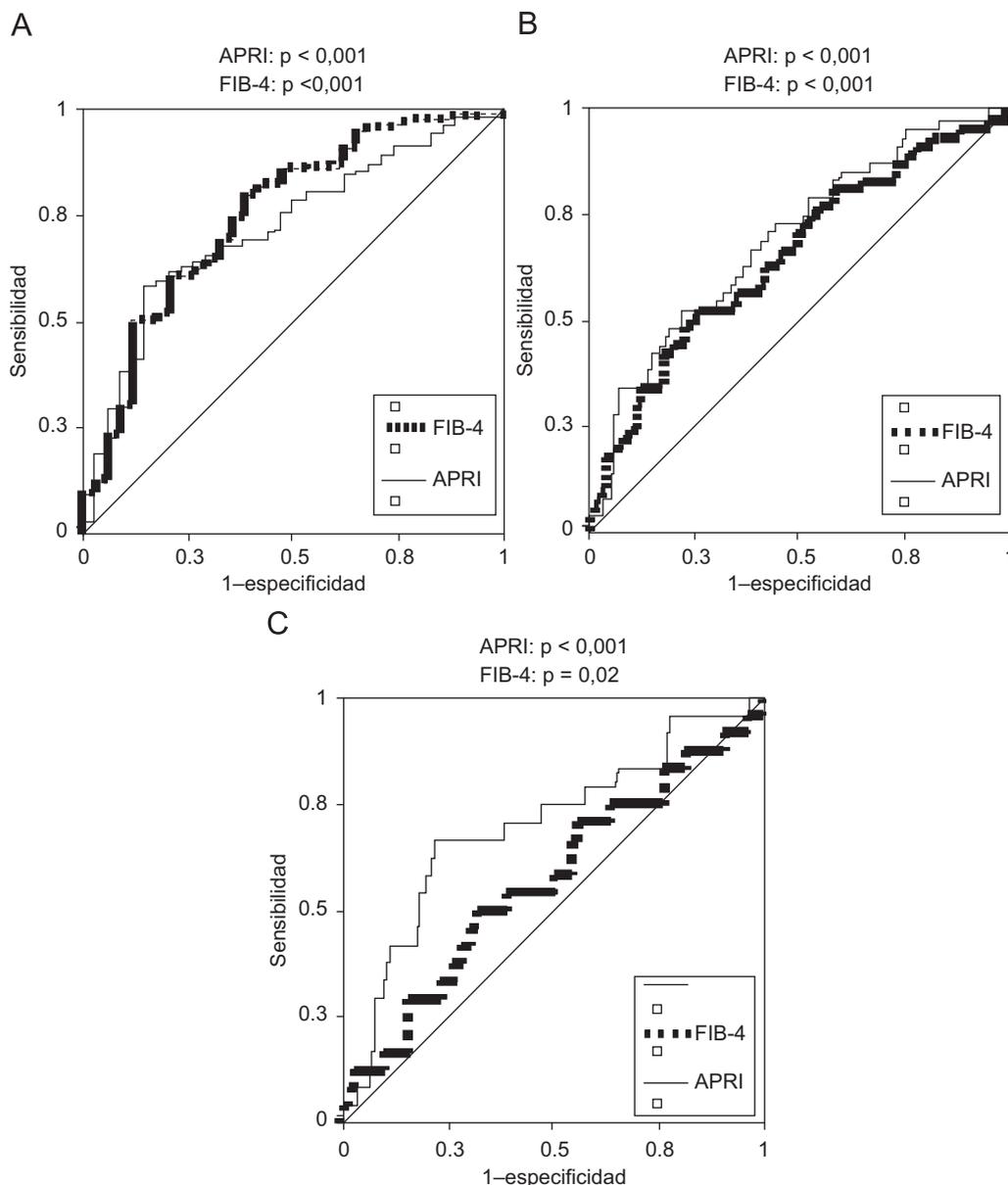


Figura 2 Capacidad predictiva de los índices APRI y FIB-4 para el diagnóstico de los diferentes grados de fibrosis hepática: superior o igual a 1 (2A), superior o igual a 2 (2B) y superior o igual a 3 (2C), representados por las curvas operativas de rendimiento.

en pacientes con HCC. Los índices APRI¹³, FIB-4^{14,15} y de Forns⁸ incorporan variables habituales en el seguimiento de los pacientes con hepatitis C y sus fórmulas matemáticas son fáciles de aplicar. Otros modelos bioquímicos más sofisticados como el Fibrotest y el Actitest¹¹ o el Hepascore¹⁷, necesitan de la determinación de pruebas de laboratorio no habituales como la apolipoproteína A, la macroglobulina α_2 o el ácido hialurónico y en los casos del Fibrotest y del Actitest la fórmula de cálculo sólo está disponible en Internet mediante pago previo. Obviamente, estas pruebas bioquímicas son inaccesibles en el medio penitenciario. En general, todos los estudios publicados y realizados en diferentes poblaciones de pacientes con HCC, indican que estos modelos bioquímicos tienen capacidad para predecir los grados de FH leve o ausente y las fibrosis avanzadas¹⁹⁻²²,

por lo que son menos precisos para definir los grados moderados de FH. Estos estudios señalan además diferentes puntos óptimos de corte para los diferentes grados de FH según las poblaciones estudiadas. Recientemente se ha publicado un estudio comparativo de diferentes índices bioquímicos y los autores concluyen que sólo son capaces de identificar con certeza el grado de FH en un tercio de los pacientes con HCC, especialmente si se utilizan en combinación²³.

El documento español sobre diagnóstico y tratamiento de la HCC en el medio penitenciario⁹ recomienda identificar el grado de FH, especialmente en los internos infectados por genotipos 1 y 4 del VHC. Para los internos con genotipos 2 o 3 del VHC y ALT elevadas, el documento no considera necesario la realización de BH y recomienda el tratamiento

de la HCC independientemente del grado de FH. Algunos expertos recomiendan ofrecer el tratamiento de la hepatitis C incluso a los pacientes con FH grado 1, especialmente aquéllos coinfectados por VIH e independientemente del genotipo de VHC²⁴. En general, todos los autores están de acuerdo que con excepción de los pacientes infectados por genotipos 2 o 3 del VHC, la presencia o ausencia de FH y el grado de fibrosis pueden ayudar a decidir la prescripción o demora del tratamiento de la hepatitis C. Al utilizar los puntos de corte óptimos de este estudio para los índices de APRI y FIB-4 para la presencia de FH (superior o igual a 0,55 y 1,0, respectivamente) y las recomendaciones del citado documento español sobre realización de BH y tratamiento de la HCC, se puede mejorar la indicación del tratamiento de la HCC en aquellos CP con dificultades para realizar BH o bien cuando los internos la rechazan. Todos los presos infectados por genotipos 2 o 3 del VHC serían candidatos al tratamiento de la HCC y la presencia de FH indicada por los índices APRI o FIB-4 seleccionaría a aquéllos en los que no debe retrasarse el tratamiento. En los internos infectados por genotipos 1 o 4 del VHC la presencia de un APRI superior o igual a 0,55 o un FIB-4 superior o igual a 1,0 indicaría la necesidad de realizar una BH o justificaría el tratamiento de la HCC, en caso de que ésta no pudiera realizarse. Con estos puntos de corte entre un 8 y un 10% de los internos recibirían tratamiento sin presentar ningún grado de FH en la BH. La mayor limitación de ambos índices bioquímicos es su baja S diagnóstica ya que no se identificó a aproximadamente un 40% de los pacientes infectados por genotipos 1 o 4 y con algún grado de FH. En estos casos, debe ofrecerse a los pacientes la realización de otra prueba diagnóstica de FH, bien invasiva (BH) o no invasiva (elastografía hepática o algún otro índice bioquímico).

Con las recomendaciones del documento español sobre el tratamiento de la HCC en el medio penitenciario y la utilización de modelos accesibles, baratos y fáciles de calcular como el APRI y el FIB-4 se evitaría un porcentaje importante de BH en los internos con HCC y facilitaría su tratamiento en los CP españoles. La introducción de otras técnicas no invasivas de evaluación del grado de FH como la elastografía hepática (FibroScan[®])^{25,26} pueden mejorar la capacidad predictiva de estos modelos bioquímicos cuando se utilicen de forma conjunta²⁷. La aplicación de estas técnicas no invasivas evitará algunas BH en pacientes con HCC, ayudará al clínico a decidir la indicación del tratamiento y puede resultar útil para monitorizar la evolución de la FH en los pacientes con HCC.

Bibliografía

- Morillas M. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Monitorización y biopsia. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:121-4.
- Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2360-78.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39:1147-71.
- Palacios Pérez A, Salmerón Escobar J. Role of liver biopsy in the diagnosis and management of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:402-7.
- Ubiña Aznar E, Mendez Sánchez I, Rivera Irigoien R, Vera Rivero F, Fernández Moreno N, García Fernández G, et al. Liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection: Experience in a district hospital. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:443-6.
- Saadah S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001;33:196-200.
- Dienstag J. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:152-60.
- Saiz De la Hoya P, Bedia M, Murcia J, Cebriá J, Sánchez-Payá J, Portilla J. Factores predictivos de infección por el VIH, VHC y coinfección en la población reclusa de una prisión española. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:53-7.
- Saiz De la Hoya-Zamácola P, Marco-Mouriño A, Clemente-Ricote G, Portilla-Sogorb J, Boix Martínez V, Nuñez Martínez O, et al. Recomendaciones de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en el medio penitenciario. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:551-9.
- Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-92.
- Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, Tran A, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (Fibrotest-Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The Fibropaca Study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:547-55.
- Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS.* 2003;17:721-5.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS. A simple non invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518-26.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck M, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple non invasive index to predict significant fibrosis in patient with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;42:282-92.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: A simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology.* 2006;44:769.
- Rossi E, Adams L, Prins A, Bursara M, De Boer B, Garas G, et al. Validation of the FibroTest Biochemical Markers Scores in assessing liver fibrosis in Hepatitis C patients. *Clinical Chemistry.* 2003;3:450-4.
- Adams LA, Bursara M, Rossi E, De Boer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: An accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clinical Chemistry.* 2005;51:1867-73.
- García-Guerrero J, Saiz De la Hoya P, Portilla J, Marco A, Sánchez-Paya J, Moreno S, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations among Spanish prison inmates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:695-701.
- Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem.* 2004;10:10.
- Imbert-Bismuth F, Ratzu V, Pieroni L, Charlottte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Lancet.* 2001;357:1069-75.

21. Iacobellis A, Mangia A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Attino V, et al. External validation of biochemical indices for non invasive evaluation of liver fibrosis in HCV chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:868–73.
22. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (Fibrotest, HCV Fibrosure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative Hepatology.* 2004; 3:8.
23. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2007;46:775–82.
24. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Carqnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS.* 2004;18:1–12.
25. Mendoza J, Gómez-Domínguez E, Moreno-Otero R. Elastografía de transición (Fibroscan[®]), un nuevo método no invasivo en la valoración de la fibrosis hepática. *Med Clin.* 2006;126:220–1.
26. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48–54.
27. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343–50.